

⑬



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

⑪

Numéro de publication:

**0 063 827
A1**

⑫

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

⑰

Numéro de dépôt: 82105394.9

⑵

Int. Cl.³: **C 07 D 473/06, C 07 D 473/12,
A 61 K 31/52**

⑱

Date de dépôt: 02.05.80

⑶

Date de publication de la demande: 03.11.82
Bulletin 82/44

⑴

Demandeur: **SOCIETE DES PRODUITS NESTLE S.A.,
Case postale 353, CH-1800 Vevey (CH)**

⑸

Etats contractants désignés: **CH DE FR IT LI NL**

⑹

Numéro de publication de la demande initiale en
application de l'article 76 CBE: 0019165

⑺

Inventeur: **Philippossian, Georges, Avenue de
Valmont 18, CH-1010 Lausanne (CH)**
Inventeur: **Enslin, Marc, Rue de Chamblon 25,
CH-1400 Yverdon (CH)**

⑽

1-Isopropyl-, 1-Isobutyl-, 3,7-diméthylxanthine et di(3,7-diméthylxanthin-1-yl)méthane comme médicaments.

⑾

La 1-isopropyl- et la 1-isobutyl-3,7-diméthylxanthine
sont décrites comme médicaments ayant des propriétés
sédatives et le di(3,7-diméthylxanthin-1-yl)méthane com-
me médicament ayant des propriétés immunosuppres-
santes.

EP 0 063 827 A1

1-Isopropyl-, 1-isobutyl-3,7-diméthylxanthine et di(3,7-diméthylxanthin-1-yl)méthane comme médicaments

L'invention concerne les composés 1-isopropyl-
5 3,7-diméthylxanthine et di(3,7-diméthylxanthin-1-yl)méthane.
ne.

Elle a trait également à des médicaments contenant la 1-isopropyl-, la 1-isobutyl-3,7-diméthylxanthine
10 et le di(3,7-diméthylxanthin-1-yl)méthane.

Les propriétés pharmacologiques connues des xanthines sont leur action excitante du système nerveux central, spasmolytique et diurétique.

15

Des études comportementales chez le rat ont montré de manière tout à fait inattendue que la 1-isopropyl-3,7-diméthylxanthine et la 1-isobutyl-3,7-diméthylxanthine, contrairement aux xanthines psychostimulantes utilisées en
20 thérapeutique telles que par exemple la caféine ou la théophylline, exerçaient un effet sédatif comparable à celui d'un neuroleptique type tels que la chlorpromazine et l'halopéridol.

25 D'autres études pharmacologiques ont montré que le di(3,7-diméthylxanthin-1-yl)méthane avait des propriétés immunosuppressantes.

Les composés ci-dessus peuvent être fabriqués
30 selon la demande de brevet européenne publiée No. 19165 dans laquelle leur mode d'obtention et leurs caractéristiques physiques (point de fusion, spectre de résonance magnétique nucléaire) sont indiqués.



L'invention concerne donc également une composition pharmaceutique contenant une quantité active pour l'effet neuroleptique de 1-isopropyl- ou de 1-isobutyl-3,7-diméthylxanthine, respectivement pour l'effet immunosuppressant de di(3,7-diméthylxanthin-1-yl)méthane, en combinaison
5 avec un support inerte pharmaceutiquement acceptable.

Les médicaments selon l'invention peuvent se présenter sous diverses formes pharmaceutiques contenant
10 les excipients ou véhicules habituels tels que les comprimés, capsules, suppositoires, solutions, suspensions et être administrés par voie orale, sublinguale, rectale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse ou par inhalation à des doses comprises entre 0,02 et 0,2 g par jour.

15

Ces composés ont une toxicité aiguë chez la souris entre 200 et 300 mg/kg per os (p.o.) et entre 100 et 200 mg/kg par voie intrapéritonéale.

20 Les exemples suivants illustrent l'invention :

Exemple 1

La 1-isopropyl- et la 1-isobutyl-3,7-diméthylxanthine ont fait l'objet d'une étude comportementale chez le
25 rat en fonction de l'anxiété induite par un nouvel environnement. Chez le rat, l'anxiété se manifeste par des redressements de celui-ci sur ses deux pattes postérieures, tandis que ses déplacements sont l'expression de l'activité
30 locomotrice.

Méthode

- L'induction d'un état d'anxiété s'effectue par confrontation de rats mâles "naïfs" Sprague-Dawley (Iffa-Credo, France), pesant 260 à 300 g avec un nouvel environnement
5 constitué par des cages en Macrolon[®] (30 x 25 cm) qui se situent dans une chambre insonorisée et climatisée (22°C et 50 % d'humidité relative).
- La détermination du nombre de redressements et de déplacements a lieu de façon automatique à partir de cellules
10 photo-électriques à infrarouge qui n'émettent des impulsions électriques que pour les mouvements francs de l'animal et pas pour les mouvements statiques comme ceux de la tête et de la queue et ceci pour des raisons de repro-
15 ductibilité. Ces cellules photo-électriques quadrillent les cages à deux niveaux différents de façon à distinguer les redressements des déplacements. Le nombre de redres-
sements et de déplacements est compté par les deux séries de cellules photo-électriques, mémorisé et restitué sur
20 une imprimante selon un programme préétabli.
- On administre oralement par intubation oesophagienne le composé testé en solution, l'administration de référence étant constituée par 6 ml/kg d'eau distillée, et ceci
25 30 minutes avant de placer les animaux dans les cages. Le nombre de redressements et de déplacements est déterminé durant les 15 minutes qui suivent la mise en cage, par rapport à l'effet engendré par l'administration de
30 référence.

Traitement des résultats

- Le tableau I ci-après montre l'évolution des effets des substances testées sur le nombre de déplacements et de



redressements en fonction des doses administrées exprimé
en pourcentage des déplacements et redressements comptés
pour l'administration de référence.



Tableau I

Substance	Dose administrée mg/kg P.O.	Déplacements % de l'administra- tion de référence	Redressements % de l'administra- tion de référence
5 1-isobutyl-3,7- diméthylxanthine	7,5	107	95
	10	87	74
	12,5	82	72
	15	64	56
	17,5	55	46
10	20	49	35
15 1-isopropyl-3,7- diméthylxanthine	10	92	89
	20	81	80
	30	85	64
	40	56	36
	50	42	24
chlorpromazine	5	109	105
	7,5	80	90
	10	62	70
20 halopéridol	0,16	104	120
	0,31	73	73
	0,63	63	57
	0,94	52	51
	1,25	43	40
	1,56	37	29
25	2,5	6	5
30 chlordiazépoxide	5	85	85
	7,5	85	72
	10	69	57
	12,5	58	44

- A partir des données précédentes, on établit les droites de régression pour les déplacements et les redressements selon la méthode décrite par Saubrié, P.J. Pharmacol, (Paris) 2 (1971) 457-472, l'équation de ces droites de régression correspondant à la moyenne exprimée en % des performances des références en fonction produit par 10 du logarithme des doses (on ne considère que les doses ne diminuant pas l'activité motrice de plus de 75 %).
- 10 - La comparaison des pentes des droites de régression correspondant aux déplacements et aux redressements est effectuée en portant sur un système d'axes orthonormés en abscisse (d) la valeur de la pente de la droite des déplacements et en ordonnée (r) celle de la pente des redressements. Ces valeurs mettent en évidence la relation effet-dose pour une substance donnée.
- 20 - On détermine également le rapport de la pente des déplacements sur celle des redressements qui permet de juger de la spécificité d'effet d'une substance donnée sur l'anxiété.

Le tableau II ci-après montre les résultats obtenus :

Tableau II

Substance	Déplacements		Redressements		Comparaison des pentes (d/r)
	droite de régression	pende $\neq 0$	droite de régression	pende $\neq 0$	
1-isobutyl-3,7-diméthylxanthine	$y = -138,7 \text{ } x + 367,5$	$P < 0,001$	$y = -135,9 \text{ } x + 350,7$	$P < 0,001$	N.S.
1-isopropyl-3,7-diméthylxanthine	$y = -48,32 \text{ } x + 186,5$	$P < 0,05$	$y = -69,75 \text{ } x + 225$	$P < 0,05$	$P < 0,05$ ($d/r < 1$)
chlorpromazine	$y = -84,58 \text{ } x + 238,6$	$P < 0,05$	$y = -67,11 \text{ } x + 211,6$	$P < 0,05$	N.S.
halopéridol	$y = -51,99 \text{ } x + 100,9$	$P < 0,01$	$y = -59,2 \text{ } x + 103,9$	$P < 0,01$	N.S.
chlordiazépoxide	$y = -66,72 \text{ } x + 202,4$	$P < 0,01$	$y = -108,3 \text{ } x + 273,2$	$P < 0,01$	$P < 0,01$ ($d/r < 1$)
théophylline	$y = 40,54 \text{ } x + 61,83$	$P < 0,001$	$y = -9,63 \text{ } x + 119$	N.S.	$P < 0,001$ ($d/r > 1$)

Légende :

- La comparaison des pentes est effectuée à l'aide du test "t" aux probabilités $P < 0,05$, $P < 0,01$ et $P < 0,001$.

- N.S. signifie que la pente est non significativement différente de 0 ou que le rapport entre les pentes des déplacements et des redressements est non significativement différent de 1.

0063827

Conclusions

La détermination de l'effet d'une substance est donnée par sa localisation par rapport à la droite $d = r$ de pente = 1. Les substances situées sur cette droite ont un effet semblable sur les redressements et les déplacements. Les substances pour lesquelles la valeur absolue de la pente des redressements est significativement supérieure à celle des déplacements ont une action spécifique sur l'anxiété.

Le tableau II ci-dessus montre :

- que la 1-isobutyl-3,7-diméthylxanthine a un profil d'action semblable aux neuroleptiques chlorpromazine et halopéridol, c'est un sédatif non spécifique;
- que la 1-isopropyl-3,7-diméthylxanthine a un effet sédatif faiblement anxiolytique du type chlordiazépoxide;
- que la théophylline est psychostimulante et n'a pas d'effet sur l'anxiété.

Exemple 2

Le composé di(3,7-diméthylxanthin-1-yl)méthane a montré une activité immunosuppressante en l'absence d'autre activité pharmacologique antagoniste à celle-ci ou de toxicité défavorable dans le test ci-après :

L'activité immunosuppressante a été comparée à celle du cyclophosphamide, médicament immunosuppressant connu, comme inhibiteur de l'enfllement de l'oreille chez la souris en réponse à l'agression antigénique dans un test d'hypersensibilisation cutanée retard à la dose de 150 mg/kg.



Le test a été conduit par exemple comme décrit par G.L. Asherson et W. Ptak dans Immunology 15, 405 (1968). Des souris ont été immunisées par application cutanée abdominale de 0,1 ml d'une solution à 3 % d'oxazolone. 7 jours après la sensibilisation, les animaux ont été provoqués par peinture de la même solution sur la peau de l'oreille. On a administré simultanément soit le composé ci-dessus soit le cyclophosphamide à une partie des animaux, les animaux restants servant de contrôle. 24 heures après l'agression, on a mesuré l'épaisseur de l'oreille. L'activité immunosuppressante exprimée en % de l'inhibition de l'enflement de l'oreille par rapport au contrôle est indiquée ci-après :

15	Composé	dose mg/kg de poids corporel	% d'inhibition de l'enflement d'oreille
20	di(3,7-diméthylxanthin-1-yl)méthane	150	55
	cyclophosphamide	150	73



Revendications

1. 1-isopropyl-3,7-diméthylxanthine.
2. di(3,7-diméthylxanthin-1-yl)méthane.
3. Composition pharmaceutique, caractérisée en
5 ce qu'elle contient une quantité active pour l'effet neuroleptique de 1-isopropyl-3,7-diméthylxanthine en combinaison avec un support inerte pharmaceutiquement acceptable.
4. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce
10 qu'elle contient une quantité active pour l'effet neuroleptique de 1-isobutyl-3,7-diméthylxanthine en combinaison avec un support inerte pharmaceutiquement acceptable.
5. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce
15 qu'elle contient une quantité active pour l'effet immunosuppressant de di(3,7-diméthylxanthin-1-yl)méthane en combinaison avec un support inerte pharmaceutiquement acceptable.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

0063827
Numéro de la demande

EP 82 10 5394

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl. ³)
A	BEILSTEINS HANDBUCH DER ORGANISCHEN CHEMIE, 4ième édition, vol. XXVI, Verlag, Julius Springer 1937, pages 470-471, Berlin DE *Pages 470-471* -----	1	C 07 D 473/06 C 07 D 473/12 A 61 K 31/52
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl. ³)
			C 07 D 473/00 A 61 K 31/00
Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 30-07-1982	Examinateur A.M.K.A.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			